

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-092966

(43)Date of publication of application : 05.04.1994

(51)Int.Cl.

C07D487/22
B01J 31/22
C07F 15/02
C07F 15/06
// A61K 31/40

(21)Application number : 04-288097

(71)Applicant : RES INST FOR PROD DEV
NIPPON OIL & FATS CO LTD

(22)Date of filing : 14.09.1992

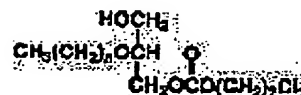
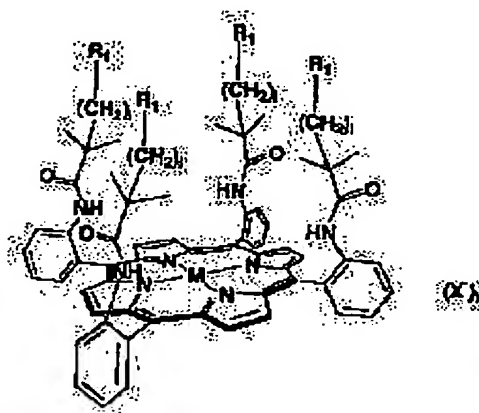
(72)Inventor : TSUCHIDA HIDETOSHI
NISHIDE HIROYUKI
KOMATSU TERUYUKI
ARAI KENJI

(54) PORPHYRIN METALLIC COMPLEX HAVING DIALKYLGLYCEROPHOSPHOCHOLINE GROUP

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a new compound, capable of imparting spontaneous histogenetic ability in an aqueous phase system and having oxygen adsorption and desorption ability.

CONSTITUTION: The objective 5,10,15,20-tetra[$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -(substituted amido) phenyl]porphyrin metallic complex of formula I [(1) is 1-20; R₁ is dialkylglycerophosphocholine; M is metal-free or transition metallic ion of the 4th to 5th period; X⁻ is halide ion (Cl⁻ or Br⁻); (k) is a positive integer or 0 and a number obtained by subtracting 2 from the valence of the metallic ion], e.g. 5,10,15,20-tetra[$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -(2,2-dimethyl-20-(3-(2-stearyloxy-3-(2,2,2-trichloroethoxycarbonyloxy)propanoxy-carbonyl)propanoyloxy)eicosanamido) phenyl]porphinatozinc. This compound of formula I is obtained by starting from reaction of benzaldehyde with glycerol and passing the resultant product through a compound of formula II, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 15.07.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3390035

[Date of registration] 17.01.2003

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

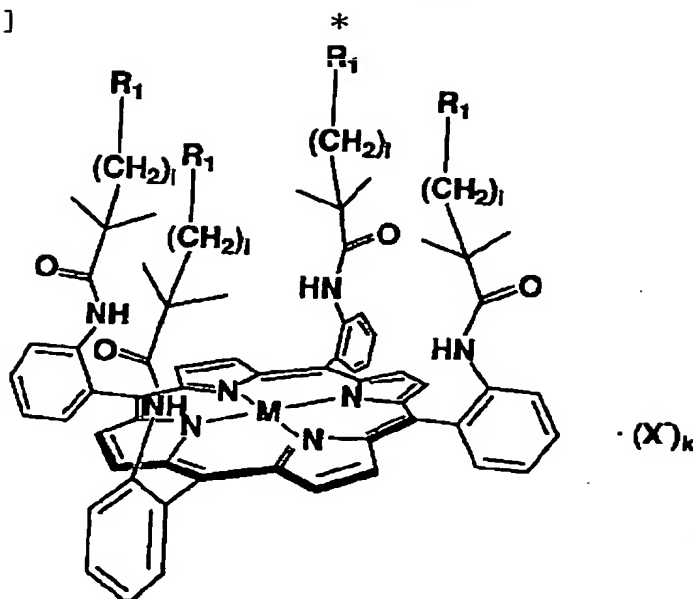
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [I]

* 【化 1】

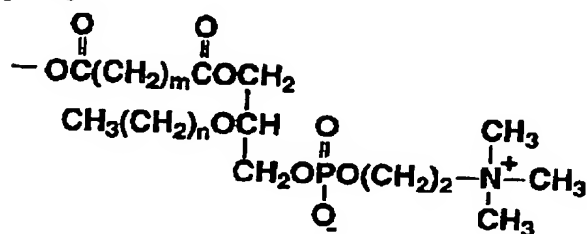


(ここで、 l は 1~20 の整数、 R_1 はジアルキルグリセロホスホコリン基、 M は金属フリー、もしくは第 4~

20

【請求項 2】 R_1 が一般式 [II]

【化 2】



30

(ここで、 m は 1~18 の整数、 n は 1~19 の整数) で表される請求項 1 記載のポルフィリン金属錯体。

【請求項 3】 M が鉄イオンまたはコバルトイオンである請求項 2 記載のポルフィリン金属錯体。

【請求項 4】 鉄の価数が +2 価または +3 価である請求項 3 記載のポルフィリン金属錯体。

40

【請求項 5】 コバルトの価数が +2 価である請求項 3 記載のポルフィリン金属錯体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はジアルキルグリセロホスホコリン基を有するポルフィリン金属錯体と、それを有効成分とし酸素吸脱着能を有するポルフィリン分子集合体に関する。

【0002】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】 ヘモグロビンやミオグロビンは、その活性中心である鉄 (II) ポルフィリン錯体をグロビンの形成する疎水環境、所謂

ヘムポケットに保持することで、水中における可逆的な酸素吸脱着を達成している。

【0003】 ヘモグロビンと類似の機能を合成の錯体で再現しようとする研究は従来数多く報告されており、その例としては J. P. Collman, Account of Chemical Research, 10, 265 (1977); F. Basolo, B. M. Hoffman, J. A. Ibers, ibid, 8, 384 (1975) などが挙げられる。しかし、これらのポルフィリン金属錯体は少量でも水が共存すると直ちに酸化され、酸素錯体を生成できない欠点を有する。すなわち、合成のポルフィリン錯体を生理条件 (生理塩水溶液 (pH 7.4)、室温ないし 37℃) 下で機能し得る人工酸素運搬体として利用しようとする場合、錯体を水に溶解するとともにそれを疎水環境に配置固定することが重要な要件となる。これまで、金属錯体のキャリアーとしては、水中で十分な疎水場を提供でき、しかもその形態が安定であるリン脂質二分子膜の小胞体が広く利用されてきた。

【0004】 本発明者らは、ポルフィリン金属錯体の環面上に末端親水性アルキル置換基を導入し、ポルフィリンに両親媒性構造を付与すれば、リン脂質二分子膜の疎水環境へそれを配向性高く包埋できるものと考え、すでに種々の両親媒性ポルフィリン鉄錯体を合成し、これらのポルフィリン鉄錯体を脂質二分子膜中に包埋させることにより、水相系での有効な酸素吸脱着剤を開発している (特開昭 59-101490 号および特開昭 58-213777 号など)。

50

【0005】 しかしながら、この特開昭 59-1014

90号および特開昭58-213777号の発明では、ポルフィリン鉄錯体の溶解濃度が10mmol/lにとどまり、すなわち酸素運搬量は20ml酸素/100ml媒体にとどまる。さらに、大量のリン脂質を利用するため、工業的規模での調製法や、その毒性が一部未解決であることなどの問題も残されている。

【0006】酸素結合部位であるポルフィリン金属錯体自身に両親媒性構造を付与し、ポルフィリン分子集合体を組織形成させる試み(J. H. Fuhrhop 他, Journal of the American Chemical Society, 114, 4159 (1992))も報告されているが、何れの組織も集合形態はミセル状であり、これまでポルフィリン分子単独による小胞体形成の報告例はない。ミセルはその形態が動的であり小胞体に比べ構造安定性を欠くことから、形成する疎水環境の疎水性が低い。

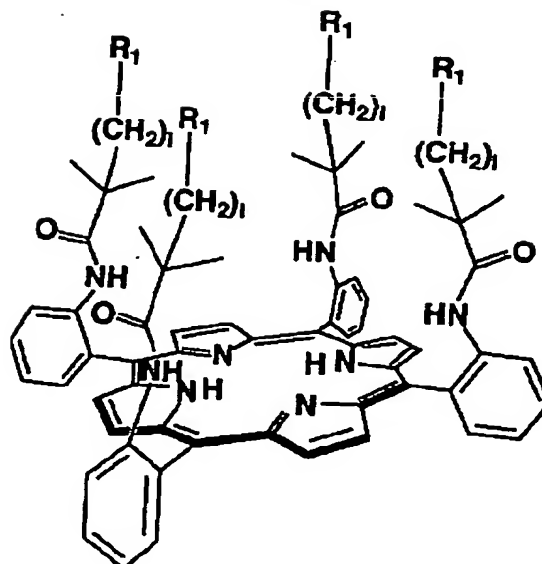
【0007】

【課題を解決するための手段と作用】本発明者らは前記した従来技術の現状に鑑み、ポルフィリン環面上にリン脂質類似構造を導入すれば、ポルフィリン分子単独により集合体が組織形成され、それにより他分子の構築する疎水環境の支援が無くとも水相系で可逆的な酸素吸脱着ができるこれまでに類例の無い酸素運搬体が提供できるものと考え、本発明を完成するに至った。

【0008】本発明者らは、生理条件下において可逆的な酸素結合解離能を有するポルフィリン集合組織の分子設計に鋭意研究を重ねた結果、ポルフィリン環面上にジアルキルグリセロホスホコリン基を導入すると、ポルフィリン錯体自身が水中で自発的に組織化し、小胞体様の分子集合体が形成されることをはじめて明らかにした。さらに、本発明のポルフィリン集合体は中心金属が+2価状態で適当な塩基性配位子、好ましくは置換イミダゾール配位子の共存下に生理条件で、酸素錯体の生成が可能であり、非常に有用な酸素吸脱着剤としての特徴を持つ。

【0009】本発明の化合物は一般式【I I I】

【化3】



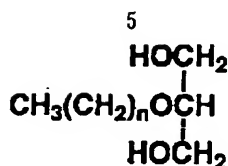
(ここで、 l は1~20の整数、 R_1 は一般式【I I】で示される置換基)で表される5, 10, 15, 20-テトラ[$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ - α - α - α -(置換アミド)フェニル]ポルフィリン、およびこれに第4~第5周期の遷移金属イオンの配位した錯体、すなわち一般式【I】で表される5, 10, 15, 20-テトラ[$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ - α - α - α -(置換アミド)フェニル]ポルフィリン金属錯体で達成される。

【0010】一般式【I】において、遷移金属イオンとしては特に鉄およびコバルトイオンが好ましい。より具体的には、中心金属が+2価または+3価の状態にあり、かつ塩基性軸配位子が1つまたは2つ配位した錯体である。実際に酸素結合能を有する錯体は、例えば適当な塩基性軸配位子(イミダゾール誘導体、ピリジン誘導体など)を添加した系である。

【0011】一般式【I】で示されるポルフィリン金属錯体は例えば以下のプロセスにより合成出来る。

【0012】ベンズアルデヒドとグリセロールを混合し、そこへ濃塩酸を加える。これを60~120℃に加熱して30~150分間攪拌、この濃縮物を適当な有機溶媒、好ましくはジエチルエーテル、ジクロロメタンで抽出した後、ジエチルエーテルで再結晶し、1, 3-ベンジリデングリセロールを得た。さらに1-ハロゲン化アルキル、例えば1-ヨードステアシルを50% (w/w) 水酸化ナトリウム水溶液中50~150℃で4~10時間反応させた。冷却後、適当な有機溶媒、好ましくはジエチルエーテル、ジクロロメタンで抽出し、有機層を蒸発乾固させて得た残渣を硫酸を含むエタノール中で1~4時間沸点還流させた。この溶液を冷却し沈殿物を乾燥させた後、石油エーテルなどの溶媒で再結晶を行い、真空乾燥し、一般式【I V】

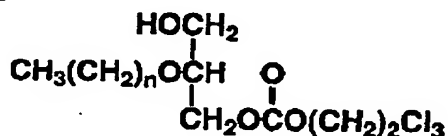
【化4】



(ここで、 n は1~19の整数)で示される2-アルキルオキシグリセロールを得た。

【0013】2-アルキルオキシグリセロールを乾燥ピリジンとジクロロメタンに溶解し、これに2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルクロライド(等モル)を含む適当な乾燥溶媒、好ましくはジクロロメタン、テトラヒドロフラン溶液を1.5~5.0時間で滴下した。室温で6~24時間攪拌した後、5%塩化水素水溶液を加えて1時間攪拌する。反応混合液を適当な有機溶媒、好ましくはジエチルエーテル、ジクロロメタン、ベンゼンで抽出し、有機層を蒸発乾固して得られた残渣から原料をヘキサン再結晶により除去し、濾液を蒸発乾固して真空乾燥した。こうして一般式[V]

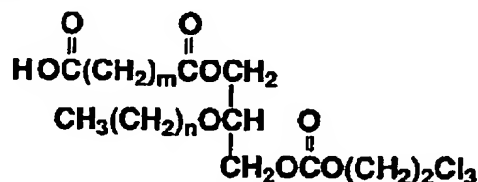
【化5】



(ここで、 n は1~19の整数)で示される1-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ)-2-アルキルオキシグリセロールを得た。

【0014】アルキレンジカルボン酸の環状無水物、あるいは酸クロライドを適当な塩基、好ましくは4-ジメチルアミノピリジンを含む乾燥テトラヒドロフランに窒素雰囲気下で溶解し、そこへ1-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ)-2-アルキルオキシグリセロールを含む乾燥テトラヒドロフラン溶液を滴下した。滴下終了後30~60℃で12~24時間反応させ、反応溶媒を蒸発させて得た残渣を適当な有機溶媒、好ましくはジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルムで抽出し、水洗した。有機層を蒸発乾固した後、ヘキサンで再結晶を行い、濾集物を真空乾燥し、一般式[VI]

【化6】



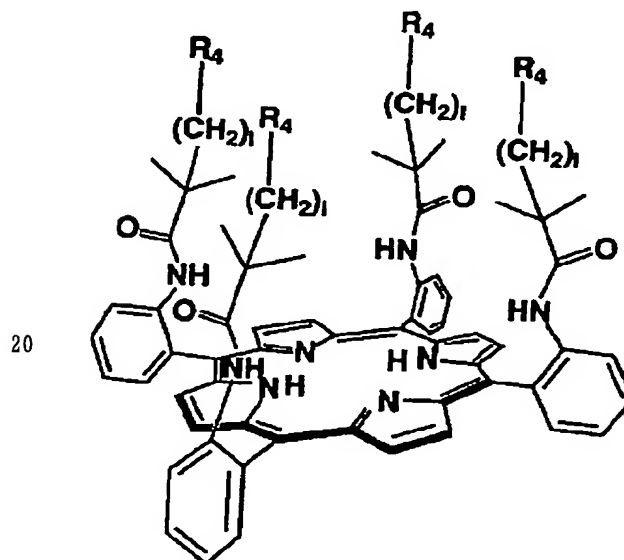
(ここで、 m は1~18の整数、 n は1~19の整数)で示されるカルボン酸を得た。

【0015】このカルボン酸を含む乾燥ベンゼン溶液に、塩化チオニル(小過剰)を加え室温で1~4時間反応させた。ベンゼン、塩化チオニルを減圧除去して無色透明液体を得た。そこへ特開昭59-101490に従って合成した5, 10, 15, 20-テトラ[α, α ,

6

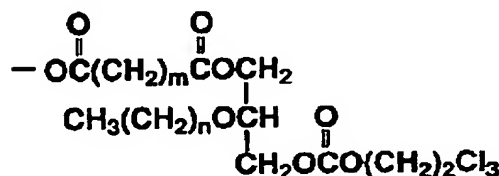
α, α -o-(2', 2'-ジメチル-(1+2)-ハイドロキシアルカンアミド)フェニル]ポルフィリンと適当な塩基、好ましくは4-ジメチルアミノピリジンを含む乾燥テトラヒドロフラン溶液を滴下し、滴下終了後室温で6~24時間反応させた。反応溶媒を減圧除去して得た残渣を適当な有機溶媒、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼンで抽出し、純水で洗浄した。有機層を蒸発乾固し、これをシリカゲルカラムにて分画精製し、一般式[VII]

【化7】



(ここで R_4 は、一般式[VIII])

【化8】



(ここで、 m は1~18の整数、 n は1~19の整数)で示される置換基)で表されるポルフィリンを得た。

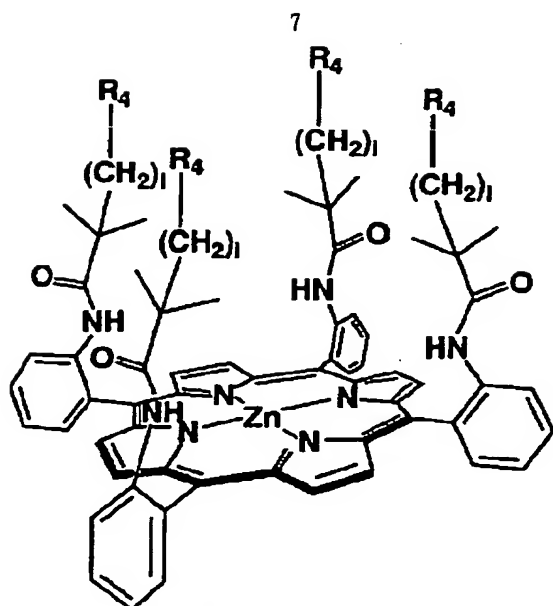
【0016】このポルフィリンに乾燥溶媒中、好ましくはテトラヒドロフラン、クロロホルム、メタノール溶液中で、適当な塩基、好ましくは2, 6-ルチジンとハロゲン化亜鉛、または酢酸亜鉛を加え、中心亜鉛を導入し、一般式[IX]

【化9】

40

50

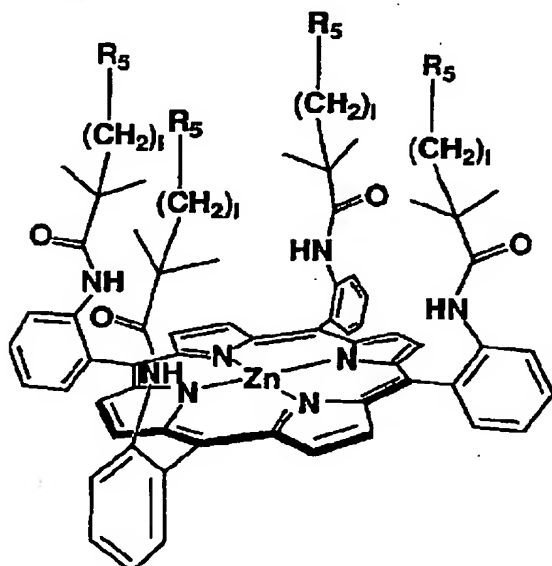
(5)



(ここで R_4 は、一般式 [VII] で示される置換基) で表される亜鉛ポルフィリン錯体を得た。中心金属として亜鉛を導入しておかないと、次のトリクリロエトキシカルボニルオキシ基の除去反応の際、ポルフィリン環の分解が生起する。

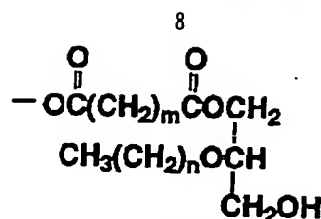
【0017】亜鉛粉末を希塩酸で活性化した後、アルゴン雰囲気下、水、エタノール、ジエチルエーテルの順に洗浄、乾燥する。そこへ一般式 [IX] で示される亜鉛ポルフィリンを含むテトラヒドロフラン/酢酸の混合溶液を加え、室温で1~3時間攪拌した。反応溶液から亜鉛を濾別した後濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、適当な有機溶媒、好ましくはクロロホルム、ベンゼンで抽出する。これを水洗し、有機層を蒸発乾固した後、これをシリカゲルカラムにて分画精製し、一般式 [X]

【化10】



(ここで R_5 は、一般式 [XI] で示される置換基)

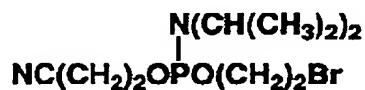
【化11】



(ここで、 m は1~18の整数、 n は1~19の整数) で示される置換基) で表される亜鉛ポルフィリン錯体を得た。

【0018】グリセロール3-位水酸基のホスホコリン化反応は、G. Just らの方法 (Journal of the Chemical Society, Chemical Communication, 1990, 1497) に従った。2-ブロモエタノールと2-シアノエチル (N, N-ジイソプロピル) クロロホスホロアミダイトを反応させ、2-シアノエチル-2-ブロモエチル (N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイト (一般式 [XII])

【化12】



を得た。

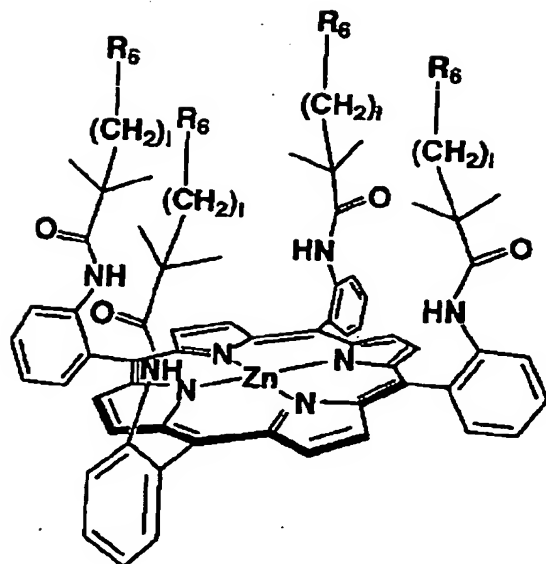
【0019】一般式 [X] で示される亜鉛ポルフィリンと2-シアノエチル-2-ブロモエチル (N, N-ジイソプロピル) ホスホロアミダイトを含む乾燥テトラヒドロフラン/乾燥アセトニトリルの混合溶媒に、窒素雰囲気下テトラゾールを加え、室温で2~5時間攪拌した。そこへヨウ素と、2, 6-ルチジンを含むテトラヒドロフラン/純水の混合溶液を加えて攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、有機溶媒を減圧除去する。これを適当な有機溶媒、好ましくはクロロホルム、ベンゼンで抽出し、純水で洗浄する。有機層を蒸発して得られた残渣をシリカゲルカラムにて分画精製し、一般式 [XIII]

【化13】

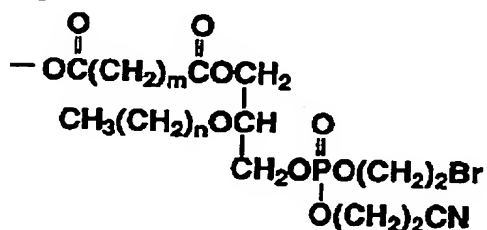
40

50

9



(ここで R_6 は、一般式 [XIV]
【化14】



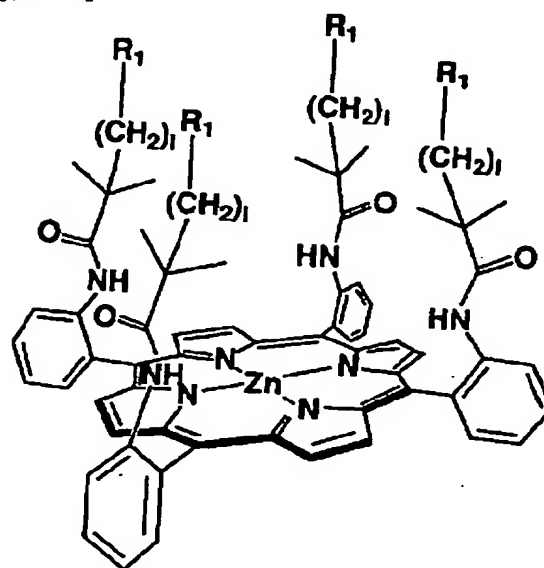
(ここで、 m は 1~18 の整数、 n は 1~19 の整数)
で示される置換基) で表される亜鉛ポルフィリン錯体を得た。

【0020】このリン酸トリエステル体を乾燥非プロトン性極性溶媒、好ましくはジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどに溶解し、無水トリメチルアミンと耐圧反応容器内で反応させ 50~80℃で 12~24 時間加熱攪拌を行う。トリメチルアミンを減圧除去した後、反応溶液をガラスフィルターで濾過、濾集物をエーテルで

10

洗浄し真空乾燥した。得られた赤紫色固体をゲルカラム (セファデックスゲルなど) にて分画精製し、一般式 [XV]
【化15】

10

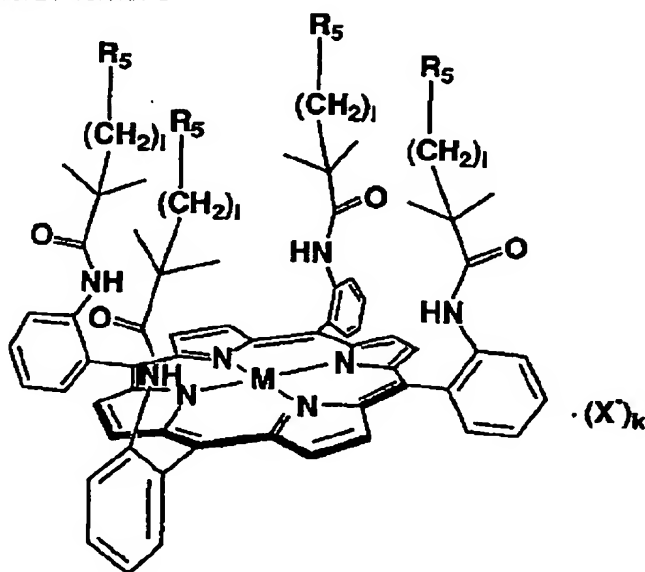


20

(ここで R_1 は、一般式 [II] で示される置換基) で表される所望の亜鉛ポルフィリン錯体を得た。

【0021】他の金属錯体、例えば鉄錯体、コバルト錯体の合成は、以下のように実施する。一般式 [XII] で示される亜鉛ポルフィリンについて、常法 (例えば、D. Dolphin 編、The Porphyrins、1978 年、Academic Press 社など) により亜鉛を除去した。こうして得た金属フリーのポルフィリンに常法 (例えば、D. Dolphin 編、The Porphyrins、1978 年、Academic Press 社など) に従って中心金属を導入し、一般式 [XVI]
【化16】

30



(ここでR_sは、一般式[XI]で示される置換基、Mは第4～第5周期の遷移金属イオン、X⁻はハロゲンイオン(塩素イオン、臭素イオン)を表し、X⁻の個数kは正の整数またはゼロであって、且つ金属イオンの価数から2を差し引いた数を示す)で示される金属ポルフィリン錯体を得た。一般に、鉄錯体の場合には、ポルフィナト鉄(III)錯体が、コバルト錯体の場合にはポルフィナトコバルト(II)錯体が得られる。これらポルフィリン金属錯体のグリセロール骨格3-位水酸基を上述の方法に従いホスホコリン化し、一般式[I]で示される所望のポルフィリン金属錯体を得た。

【0022】この錯体を水系媒質(例えば純水、緩衝液(pH4ないし10)、生理食塩水)に分散させると、ポルフィリン分子は自発的に自己組織化して小胞体様の集合体を形成した。電子顕微鏡観察から、該ポルフィリン金属錯体集合組織は小胞体を形成していることが確認できる。ポルフィリン分子単独により小胞体が形成できた初めての例である。

【0023】ポルフィリン鉄錯体に塩基性配位子好ましくは置換イミダゾール配位子を1ないし1000倍当量、好ましくは3ないし200倍当量を共存させた場合も自己組織化は進行した。一般式[I]で示される錯体の内、鉄錯体の場合には、適当な還元剤(亜二チオン酸ナトリウム、アスコルビン酸など)を用い常法により中心鉄を+3価から+2価へ還元すれば良い。こうして鉄ポルフィリン-置換イミダゾール錯体の集合組織分散液が得られる。

【0024】還元により得られた鉄+2価錯体の水溶液は室温で酸素を吹き込むと速やかに酸素錯体となり、これに窒素を吹き込むと元の鉄+2価錯体に戻ることから、可逆的な酸素の吸脱着を確認した。かくして、本発明の酸素吸着剤は工業的利用はもちろん生体へも投与可能な物質としての価値が大きい。

【0025】本発明を以下の実施例により更に詳細に説明するが、これは本発明を限定するものではない。

【0026】

【実施例と参考例】

実施例 1

(1) ベンズアルデヒド100g(0.94mol)と2%過剰量のグリセロール88.5g(0.96mol)を混合し、そこへ濃塩酸を5滴加える。これを85～90℃に加熱して60～70分間攪拌する。ここで反応が完全に進行していることは、10℃に冷却したとき二相分離しないことによって確認できる。この濃縮物をジエチルエーテルで希釈した後1%炭酸カルシウム水溶液800mlで洗浄する。有機層を炭酸カルシウムで脱水、ジエチルエーテルを減圧除去し粘性液体を得る。この残渣の飽和リグロイン溶液とベンゼンを4:3の比で混合すると沈殿物を生成し、これを濾過して白色繊維状の濾集物を得た。この白色固体をエーテルで再結晶し、

1, 3-ベンジリデングリセロールを収量122g(収率72%)で得た。元素分析値(重量%): C66.5(66.7), H6.62(6.71)(但し、括弧内の値は、C₁₀H₁₂O₃に対する計算値を示す)。

【0027】(2) 1, 3-ベンジリデングリセロール18g(99.9mmol)と1-ヨードステアリル53g(139mmol)を50%(w/w)水酸化ナトリウム水溶液100ml中90℃で6時間反応させた。冷却後ジエチルエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した。これを濾過した濾液を蒸発乾固させ、得られた残渣を硫酸5mlを含む80%エタノール300ml中で2時間沸点還流させた。この溶液を冷却し沈殿物を乾燥させた後、石油エーテルで2回再結晶し、真空乾燥した。こうして2-ステアリルオキシグリセロールを収量13.8g(収率40%)で得た。元素分析値(重量%): C73.3(73.2), H13.2(12.9)(但し、括弧内の値は、C₂₁H₄₄O₃に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル(NaCl, cm⁻¹): 3445(νOHアルコール)。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/酢酸エチル(2/1)(容量/容量)): Rf=0.17(モノスポット)。¹H-核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃, TMS基準), δ(ppm): 3.4~3.7(9H, m, glycerol, -OCH₂-), 1.1~1.6(32H, m, -CH₂-), 0.9(3H, t, -CH₃)。

【0028】(3) 実施例1(2)で合成した2-ステアリルオキシグリセロール10g(0.29mmol)を乾燥ピリジン11.8ml(0.15mol)とジクロロメタン300mlに溶解した。これに2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルクロライド4ml(0.29mmol)を含むジクロロメタン80mlを2.5時間で滴下した。室温で12時間攪拌した後、5%塩化水素水溶液20mlを加えて1時間攪拌する。反応混合液をクロロホルムで抽出し、希塩酸、5%炭酸水素ナトリウム、純水の順に洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した。これを濾過した濾液を濃縮して得られた残渣から原料をヘキサン再結晶により除去し、濾液を蒸発乾固して真空乾燥した。こうして1-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ)-2-ステアリルオキシグリセロールを白色固体として、収量13.6g(収率90%)で得た。元素分析値(重量%): C55.6(55.4), H8.73(8.72)(但し、括弧内の値は、C₂₄H₄₈O₅Cl₃に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル(NaCl, cm⁻¹): 1767(νC=O(炭酸エステル)), 3445(νOH(アルコール))。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/酢酸エチル(2/1)(容量/容量)): Rf=0.55(モノスポット)。¹H-核磁気共鳴スペクトル

ル(CDC1₃, TMS基準), δ (ppm) 4.7 (2H, s, -CH₂CCl₃), 3.5~4.2 (7H, m, glycerol, -OCH₂), 1.2~1.5 (32H, m, -CH₂-), 0.8 (3H, t, -CH₃)。

【0029】(4) 無水こはく酸2.3g (23.1mmol) と、4-ジメチルアミノピリジン0.28g

(2.3mmol) を乾燥テトラヒドロフラン15ml に40℃窒素雰囲気下で溶解し、そこへ実施例1(3)

で合成した1-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ)-2-ステアリルオキシグリセロール

6.0g (11.5mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン溶液30ml を窒素置換した後30分かけて滴下

した。滴下終了後40℃で12時間反応させ、反応溶媒を蒸発させて得た残渣をジクロロメタンで抽出し、水洗

した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した後濾過し、濾液を蒸発乾固した。得られた残固体をクロロホルムに再溶解し、無水こはく酸を不溶白色固体として濾別する。濾液はクロロホルムを蒸発させた後ヘキサンで再結晶を行い、濾集物を真空乾燥した。こうして1-

(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ)-2-ステアリルオキシ-3-グリセロオキシカルボニルプロパノイックアシッドを白色固体として収量

5.24g (収率51%) で得た。元素分析値(重量%) : C53.9 (54.2), H8.06 (7.97) (但し、括弧内の値は、C₂₈H₄₈O₈Cl₃に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル(NaCl, cm⁻¹) : 1717 (ν C=O (カルボン酸)), 1746 (ν C=O (エステル)), 1761 (ν C=O (炭酸エステル))。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/酢酸エチル(2/1) (容量/容量)) : Rf=0.26 (モノスポット)。¹H-核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS基準), δ (ppm) 4.8 (2H, s, -CH₂CCl₃), 3.5~4.3 (7H, m, glycerol, -OCH₂-), 2.7 (4H, t, -(C=O)CH₂-), 1.2~1.5 (32H, m, -CH₂-), 0.9 (3H, t, -CH₃)。

【0030】実施例2

実施例1で合成した1-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ)-2-ステアリルオキシ-3-グリセロオキシカルボニルプロパノイックアシッド

2.57g (4.1mmol) を含む乾燥ベンゼン溶液30ml に、塩化チオニル1.18ml (16.4mmol) を加え室温で2時間反応させた。ベンゼン、塩化チオニルを減圧除去して無色透明液体である酸クロライドを得た。そこへ特開昭59-101490に従って合成した5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-

(2', 2'-ジメチル-20-ハイドロキシエ

イコサンアミド) フェニル] ポルフィリン1.05g

(0.52mmol) と4-ジメチルアミノピリジン

0.5g (4.1mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン溶液200ml を30分かけて滴下し、滴下終了後室温で14時間反応させた。反応溶媒を減圧除去して得た残渣をクロロホルムに溶解し、純水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した後、濾過し、濾液を蒸発乾固した。これをシリカゲルカラム(クロロホルム/エーテル(20/1) (容量/容量)) にて分画精製し、分画の目的物を集め真空乾固した。こうして

5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-

(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリンを紫色固体として収量1.51g (収率56%) で得た。元素分析値(重量%) : C65.9 (66.1), H9.04 (8.86), N2.33 (2.53) (但し、括弧内の値は、C₂₄₄H₃₉₀N₈O₃₆Cl₁₂に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル(NaCl, cm⁻¹) : 1694 (ν C=O (アミド)), 1740 (ν C=O (エステル)), 1763 (ν C=O (炭酸エステル)), 3437 (ν NH (アミド))。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/ジエチルエーテル(20/1) (容量/容量)) : Rf=0.34 (モノスポット)。可視吸収スペクトル(CHCl₃, λ max 644, 588, 545, 513, 419nm)。¹H-核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS基準), δ (ppm) 8.8 (8H, s, pyrrole), 7.5~8.7 (16H, m, phenyl-H), 7.1 (4H, s, amide), 4.8 (8H, s, -CH₂CCl₃), 3.7~4.3 (28H, glycerol, -(C=O)OCH₂-), 3.5 (8H, t, -OCH₂-), 2.6 (16H, t, -(C=O)CH₂-), 1.5~1.6 (16H, m, -OCH₂CH₂-), 0.7~1.3 (260H, m, メチレン鎖(-CH₂-), -CH₂CH₃), -0.2 (24H, m, -CH₃), -2.6 (2H, s, inner)。

【0031】実施例3

実施例2で合成した5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-

(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリン200mg (0.045mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン4ml に、2, 6-ルチジン0.1ml (0.86mmol) と塩化亜鉛0.25g (1.8mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧除去して得た残渣をクロロホルム

(0.52mmol) と4-ジメチルアミノピリジン

0.5g (4.1mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン溶液200ml を30分かけて滴下し、滴下終了後室温で14時間反応させた。反応溶媒を減圧除去して得た残渣をクロロホルムに溶解し、純水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した後、濾過し、濾液を蒸発乾固した。これをシリカゲルカラム(クロロホルム/エーテル(20/1) (容量/容量)) にて分画精製し、分画の目的物を集め真空乾固した。こうして

5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-

(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリンを紫色固体として収量1.51g (収率56%) で得た。元素分析値(重量%) : C65.9 (66.1), H9.04 (8.86), N2.33 (2.53) (但し、括弧内の値は、C₂₄₄H₃₉₀N₈O₃₆Cl₁₂に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル(NaCl, cm⁻¹) : 1694 (ν C=O (アミド)), 1740 (ν C=O (エステル)), 1763 (ν C=O (炭酸エステル)), 3437 (ν NH (アミド))。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/ジエチルエーテル(20/1) (容量/容量)) : Rf=0.34 (モノスポット)。可視吸収スペクトル(CHCl₃, λ max 644, 588, 545, 513, 419nm)。¹H-核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS基準), δ (ppm) 8.8 (8H, s, pyrrole), 7.5~8.7 (16H, m, phenyl-H), 7.1 (4H, s, amide), 4.8 (8H, s, -CH₂CCl₃), 3.7~4.3 (28H, glycerol, -(C=O)OCH₂-), 3.5 (8H, t, -OCH₂-), 2.6 (16H, t, -(C=O)CH₂-), 1.5~1.6 (16H, m, -OCH₂CH₂-), 0.7~1.3 (260H, m, メチレン鎖(-CH₂-), -CH₂CH₃), -0.2 (24H, m, -CH₃), -2.6 (2H, s, inner)。

【0032】実施例4

実施例2で合成した5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-

(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリン200mg (0.045mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン4ml に、2, 6-ルチジン0.1ml (0.86mmol) と塩化亜鉛0.25g (1.8mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧除去して得た残渣をクロロホルム

0.5g (4.1mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン溶液200ml を30分かけて滴下し、滴下終了後室温で14時間反応させた。反応溶媒を減圧除去して得た残渣をクロロホルムに溶解し、純水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した後、濾過し、濾液を蒸発乾固した。これをシリカゲルカラム(クロロホルム/エーテル(20/1) (容量/容量)) にて分画精製し、分画の目的物を集め真空乾固した。こうして

5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-

(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリンを紫色固体として収量1.51g (収率56%) で得た。元素分析値(重量%) : C65.9 (66.1), H9.04 (8.86), N2.33 (2.53) (但し、括弧内の値は、C₂₄₄H₃₉₀N₈O₃₆Cl₁₂に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル(NaCl, cm⁻¹) : 1694 (ν C=O (アミド)), 1740 (ν C=O (エステル)), 1763 (ν C=O (炭酸エステル)), 3437 (ν NH (アミド))。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/ジエチルエーテル(20/1) (容量/容量)) : Rf=0.34 (モノスポット)。可視吸収スペクトル(CHCl₃, λ max 644, 588, 545, 513, 419nm)。¹H-核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS基準), δ (ppm) 8.8 (8H, s, pyrrole), 7.5~8.7 (16H, m, phenyl-H), 7.1 (4H, s, amide), 4.8 (8H, s, -CH₂CCl₃), 3.7~4.3 (28H, glycerol, -(C=O)OCH₂-), 3.5 (8H, t, -OCH₂-), 2.6 (16H, t, -(C=O)CH₂-), 1.5~1.6 (16H, m, -OCH₂CH₂-), 0.7~1.3 (260H, m, メチレン鎖(-CH₂-), -CH₂CH₃), -0.2 (24H, m, -CH₃), -2.6 (2H, s, inner)。

【0033】実施例5

実施例2で合成した5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-

(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリン200mg (0.045mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン4ml に、2, 6-ルチジン0.1ml (0.86mmol) と塩化亜鉛0.25g (1.8mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧除去して得た残渣をクロロホルム

0.5g (4.1mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン溶液200ml を30分かけて滴下し、滴下終了後室温で14時間反応させた。反応溶媒を減圧除去して得た残渣をクロロホルムに溶解し、純水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した後、濾過し、濾液を蒸発乾固した。これをシリカゲルカラム(クロロホルム/エーテル(20/1) (容量/容量)) にて分画精製し、分画の目的物を集め真空乾固した。こうして

5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-

(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリンを紫色固体として収量1.51g (収率56%) で得た。元素分析値(重量%) : C65.9 (66.1), H9.04 (8.86), N2.33 (2.53) (但し、括弧内の値は、C₂₄₄H₃₉₀N₈O₃₆Cl₁₂に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル(NaCl, cm⁻¹) : 1694 (ν C=O (アミド)), 1740 (ν C=O (エステル)), 1763 (ν C=O (炭酸エステル)), 3437 (ν NH (アミド))。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/ジエチルエーテル(20/1) (容量/容量)) : Rf=0.34 (モノスポット)。可視吸収スペクトル(CHCl₃, λ max 644, 588, 545, 513, 419nm)。¹H-核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS基準), δ (ppm) 8.8 (8H, s, pyrrole), 7.5~8.7 (16H, m, phenyl-H), 7.1 (4H, s, amide), 4.8 (8H, s, -CH₂CCl₃), 3.7~4.3 (28H, glycerol, -(C=O)OCH₂-), 3.5 (8H, t, -OCH₂-), 2.6 (16H, t, -(C=O)CH₂-), 1.5~1.6 (16H, m, -OCH₂CH₂-), 0.7~1.3 (260H, m, メチレン鎖(-CH₂-), -CH₂CH₃), -0.2 (24H, m, -CH₃), -2.6 (2H, s, inner)。

【0034】実施例6

実施例2で合成した5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-

(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリン200mg (0.045mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン4ml に、2, 6-ルチジン0.1ml (0.86mmol) と塩化亜鉛0.25g (1.8mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧除去して得た残渣をクロロホルム

0.5g (4.1mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン溶液200ml を30分かけて滴下し、滴下終了後室温で14時間反応させた。反応溶媒を減圧除去して得た残渣をクロロホルムに溶解し、純水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した後、濾過し、濾液を蒸発乾固した。これをシリカゲルカラム(クロロホルム/エーテル(20/1) (容量/容量)) にて分画精製し、分画の目的物を集め真空乾固した。こうして

5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-

(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリンを紫色固体として収量1.51g (収率56%) で得た。元素分析値(重量%) : C65.9 (66.1), H9.04 (8.86), N2.33 (2.53) (但し、括弧内の値は、C₂₄₄H₃₉₀N₈O₃₆Cl₁₂に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル(NaCl, cm⁻¹) : 1694 (ν C=O (アミド)), 1740 (ν C=O (エステル)), 1763 (ν C=O (炭酸エステル)), 3437 (ν NH (アミド))。薄層クロマトグラフィー(メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/ジエチルエーテル(20/1) (容量/容量)) : Rf=0.34 (モノスポット)。可視吸収スペクトル(CHCl₃, λ max 644, 588, 545, 513, 419nm)。¹H-核磁気共鳴スペクトル(CDC1₃, TMS基準), δ (ppm) 8.8 (8H, s, pyrrole), 7.5~8.7 (16H, m, phenyl-H), 7.1 (4H, s, amide), 4.8 (8H, s, -CH₂CCl₃), 3.7~4.3 (28H, glycerol, -(C=O)OCH₂-), 3.5 (8H, t, -OCH₂-), 2.6 (16H, t, -(C=O)CH₂-), 1.5~1.6 (16H, m, -OCH₂CH₂-), 0.7~1.3 (260H, m, メチレン鎖(-CH₂-), -CH₂CH₃), -0.2 (24H, m, -CH₃), -2.6 (2H, s, inner)。

【0035】実施例7

実施例2で合成した5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-

(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリン200mg (0.045mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン4ml に、2, 6-ルチジン0.1ml (0.86mmol) と塩化亜鉛0.25g (1.8mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧除去して得た残渣をクロロホルム

ムに溶解し、水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理して濾過し、濾液を蒸発乾固した。これをシリカゲルカラム（ジクロロメタン／エーテル（20／1）（容量／容量））にて分画精製し、流出の目的物を集め、蒸発乾固した。こうして5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルロキシ)プロパンオキシカルボニル)プロパノイルオキシ)エイコサンアミド)フェニル]ポリフィナト亜鉛を赤紫色固体として収量160mg（収率79%）で得た。元素分析値（重量%）：C65.0（65.1）, H8.41（8.69）, N2.66（2.49）（但し、括弧内の値は、 $C_{244}H_{388}N_8O_{36}Cl_{12}Zn$ に対する計算値を示す）。赤外吸収スペクトル（NaCl, cm^{-1} ）：1690（ $\nu C=O$ （アミド））, 1738（ $\nu C=O$ （エステル））, 1763（ $\nu C=O$ （炭酸エステル））, 3432（ νNH （アミド））。薄層クロマトグラフィー（メルクシリカゲルプレート、ジクロロメタン／ジエチルエーテル（20／1）（容量／容量））：Rf=0.41（モノスポット）。可視吸収スペクトル（CHCl₃, λ_{max} , 591, 555, 513, 484, 425nm）。¹H-核磁気共鳴スペクトル（CDCl₃, TMS基準）, δ （ppm）8.8（8H, s, pyrrole）, 7.5~8.7（16H, m, phenyl-H）, 7.0（4H, s, amide）, 4.7（8H, s, -CH₂CCl₃）, 3.6~4.2（28H, m, glycerol, -(C=O)OCH₂-）, 3.5（8H, t, -OCH₂-）, 2.4（16H, t, -(C=O)CH₂-）, 1.5（16H, m, -OCH₂CH₂-）, -(C=O)OCH₂CH₂-）, 0.6~1.3（260H, m, メチレン鎖（-CH₂-）, -CH₂CH₃）, -0.4（24H, m, -CH₃）。

【0032】実施例4

亜鉛粉末9g（138mmol）を3.6%塩化水素水溶液中で5分間攪拌して活性化した後、アルゴン雰囲気下、水、エタノール、エーテルの順に洗浄、乾燥する。そこへ実施例3で合成した5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルロキシ)プロパンオキシカルボニル)プロパノイルオキシ)エイコサンアミド)フェニル]ポリフィナト亜鉛1.33g（0.30mmol）を含むテトラヒドロフラン20mlと酢酸20mlの混合溶液を予めアルゴン置換した後に加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液から亜鉛を濾別した後濾液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出する。これを水洗し、無水硫酸ナトリウムで脱水処理した後、濾過し、濾液を蒸発乾固した。これをシリカゲル

カラム（クロロホルム／メタノール（55／1）（容量／容量））にて分画精製し、分画の目的物を集め、真空乾固した。こうして5, 10, 15, 20-テトラ[α , α , α , α -o-(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-ハイドロキシ)プロパンオキシカルボニル)プロパノイルオキシ)エイコサンアミド)フェニル]ポリフィナト亜鉛を赤紫色固体として収量690mg（55.0%）で得た。元素分析値（重量%）：C73.1（73.3）, H10.5（10.2）, N3.12（2.95）（但し、括弧内の値は、 $C_{232}H_{384}N_8O_{28}Zn$ に対する計算値を示す）。赤外吸収スペクトル（NaCl, cm^{-1} ）：1692（ $\nu C=O$ （アミド））, 1738（ $\nu C=O$ （エステル））, 3432（ νNH （アミド））, 3445（ νOH （アルコール））。薄層クロマトグラフィー（メルクシリカゲルプレート、クロロホルム／メタノール（50／1）（容量／容量））：Rf=0.16（モノスポット）。可視吸収スペクトル（CHCl₃, λ_{max} , 591, 554, 514, 484, 424nm）。¹H-核磁気共鳴スペクトル（CDCl₃, TMS基準）, δ （ppm）8.8（8H, s, pyrrole）, 7.5~8.7（16H, m, phenyl-H）, 7.0（4H, s, amide）, 4.0（8H, t, -(C=O)OCH₂-）, 2.9~3.8（28H, m, glycerol, -OCH₂-）, 2.5（16H, t, -(C=O)CH₂-）, 1.4~1.6（16H, m, -OCH₂CH₂-）, -(C=O)OCH₂CH₂-）, 0.6~1.3（260H, m, メチレン鎖（-CH₂-）, -CH₂CH₃）, -0.4（24H, m, -CH₃）。

【0033】実施例5

2-プロモエタノール0.21ml（3.0mmol）とトリエチルアミン1.1ml（8.0mmol）を含む乾燥ジクロロメタンに、アルゴン雰囲気下、2-シアノエチル（N, N-ジイソプロピル）クロロホスホアミダイト0.45ml（2.0mmol）を加えた後、室温で3時間攪拌する。反応溶液にジクロロメタン200mlを加え純水で洗浄、ジクロロメタン層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した。これを濾過した濾液を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラム（酢酸エチル）にて分画精製する。分画の目的物を集め、真空乾燥した。こうして2-シアノエチル-2-プロモエチル（N, N-ジイソプロピル）ホスホアミダイトを薄黄透明粘性液体として収量633mg（収率97%）で得た。元素分析値（重量%）：C40.3（40.6）, H7.15（6.82）, N8.87（8.61）（但し、括弧内の値は、 $C_{11}H_{22}N_2O_2Br$ に対する計算値を示す）。赤外吸収スペクトル（NaCl, cm^{-1} ）：1024（ $\nu P-O$ ）, 1184（ $\nu C-H$ （-CH₂Br））, 2253（ νCN （シアノ））。

薄層クロマトグラフィー（メルクシリカゲルプレート、酢酸エチル）：Rf=0.85（モノスポット）。¹H-磁気共鳴スペクトル（CDCl₃, TMS基準），δ（ppm）3.3~3.8（8H, m, -O（CH₂）₂Br, -OCH₂-, -N（CH（CH₃）₂）₂, 2.5（2H, t, -CH₂CN）, 1.0~1.1（12H, d, -CH₃）。

【0034】実施例6

（1）実施例4で合成した5, 10, 15, 20-テトラ[α, α, α, α-o-（2, 2-ジメチル-20-（（3-（2-ステアリルオキシ-3-ヒドロキシ）プロパンオキシカルボニル）プロパノイルオキシ）エイコサンアミド）フェニル]ポリフィナト亜鉛75mg（0.02mmol）と実施例5で合成した2-シアノエチル-2-プロモエチル（N, N-ジイソプロピル）ホスホロアミダイト0.21g（0.63mmol）を含む乾燥テトラヒドロフラン3.0mlと乾燥アセトニトリル3.0mlの混合液に、窒素雰囲気下、テトラゾール56mg（0.79mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。そこへヨウ素0.10mg（0.79mmol）と2, 6-ルチジン0.8ml（6.9mmol）を含むテトラヒドロフラン2.8mlと純水0.4mlの混合溶液を加えて30分攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、有機溶媒を減圧除去する。これをクロロホルムで抽出し、水で洗浄、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した後、濾過した。濾液を蒸発して得られた残物をシリカゲルカラム（クロロホルム/メタノール（20/1）（容量/容量））にて分画精製し、分画の目的物を集め真空乾固した。こうしてリン酸トリエステル体を収量87mg（収率92%）で得た。元素分析値（重量%）：C63.5（63.6）, H8.79（8.73）, N3.38（3.53）（但し、括弧内の値は、C₂₆H₄₁N₁₂O₄P₄Br₄Znに対する計算値を示す）。赤外吸収スペクトル（NaCl, cm⁻¹）：1024（νP=O）, 1280（νP=O）, 1159（νC-H（-CH₂Br））, 1692（νC=O（アミド））, 1738（νC=O（エステル））, 2255（νCN（シアノ））, 3432（νNH（アミド））。薄層クロマトグラフィー（メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール（20/1）（容量/容量））：Rf=0.54（モノスポット）。可視吸収スペクトル（CHCl₃, λmax, 594, 555, 514, 484, 425nm）。¹H-核磁気共鳴スペクトル（CDCl₃, TMS基準），δ（ppm）8.8（8H, s, pyrrole）, 7.4~8.7（16H, m, phenyl-H）, 7.0（4H, s, amide）, 3.6~4.3（52H, m, glycerol, -（C=O）OCH₂-, -OCH₂CH₂CN）, 3.5（8H, t, -OCH

2-）, 2.7（8H, t, -CH₂CN）, 2.6（16H, t, -（C=O）CH₂-）, 1.5~1.6（16H, m, -OCH₂CH₂-, -（C=O）OCH₂CH₂-）, 0.6~1.3（260H, m, メチレン鎖（-CH₂-）, -CH₂CH₃）, -0.4（24H, m, -CH₃）。

【0035】（2）実施例6（1）で合成したリン酸トリエステル体86.5mg（0.018mmol）を乾燥ジメチルホルムアミド15mlに溶解させ、トリメチルアミン5.0mlと耐圧反応容器内で室温、1時間攪拌した後、65℃で20時間反応を行う。反応容器を放冷しドライアイスメタノールで冷却、耐圧反応容器の蓋を開け室温へ戻す。トリメチルアミンを減圧除去した後、反応溶液をガラスフィルターで濾過、濾集物をエーテルで洗浄し真空乾燥した。ここで得られた赤紫色固体をゲルカラム（セファデックスゲル、ベンゼン/メタノール（2/1）（容量/容量））にて分画精製し、分画の目的物を集め真空乾固した。こうして5, 10, 15, 20-テトラ[α, α, α, α-o-（2, 2-ジメチル-20-（（3-（2-ステアリルオキシ-3-（トリメチルアンモニオエトキシ）フォスホナトキシカルボニル）プロパンオキシカルボニル）プロパノイルオキシ）エイコサンアミド）フェニル]ポリフィナト亜鉛を赤紫色固体として収量50mg（収率63%）で得た。元素分析値（重量%）：C68.0（67.9）, H9.67（9.76）, N3.48（3.7）（但し、括弧内の値は、C₂₆H₄₃N₁₂O₄P₄Znに対する計算値を示す）。赤外吸収スペクトル（NaCl, cm⁻¹）：1067（νP=O）, 1244（νP=O）, 1692（νC=O（アミド））, 1732（νC=O（エステル））, 3428（νNH（アミド））。可視吸収スペクトル（ベンゼン/メタノール（1/1）（容量/容量）, λmax, 594, 557, 518, 486, 425nm）。¹H-核磁気共鳴スペクトル（CDCl₃/CD₃OD（1/2）（容量/容量）（TMS基準），δ（ppm）8.8（8H, s, pyrrole）, 7.5~8.7（16H, m, phenyl-H）, 3.6~4.3（52H, m, glycerol, -（C=O）OCH₂-, -OCH₂-, -O（CH₂）₂N）, 3.2（36H, s, -N（CH₃）₃）, 2.6（16H, t, -（C=O）CH₂-）, 1.5~1.6（16H, m, -OCH₂CH₂-, -（C=O）OCH₂CH₂-）, 0.7~1.3（260H, m, メチレン鎖（-CH₂-）, -CH₂CH₃）, -0.3（24H, m, -CH₃）。

【0036】実施例7

実施例4で合成した5, 10, 15, 20-テトラ[α, α, α, α-o-（2, 2-ジメチル-20-（（3-（2-ステアリルオキシ-3-ヒドロキシ）

プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィナト亜鉛0.96g (0.18mmol) を含む乾燥テトラヒドロフラン80mlに10N塩化水素8mlを含むテトラヒドロフラン80mlを加えた後、室温で5分攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、有機溶媒を減圧除去した。得られた残固体をクロロホルムに溶解し、純水で洗浄、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した。これを濾過した濾液を蒸発し、得られた残固体をシリカゲルカラム (クロロホルム/メタノール (50/1) (容量/容量)) にて分画精製し、分画の目的物を集め真空乾固した。こうして5, 10, 15, 20-テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-ヒドロキシプロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリンを紫色固体として収量0.34g (収率83%) で得た。元素分析値 (重量%) : C74.2 (74.6), H10.3 (10.4), N2.80 (3.00) (但し、括弧内の値は、 $C_{232}H_{388}N_{80}O_{28}$ に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル (NaCl, cm^{-1}) : 1690 ($\nu C=O$ (アミド)), 1736 ($\nu C=O$ (エステル)), 3318 (νNH (ポルフィリン環)), 3434 (νNH (アミド)), 3445 (νOH (アルコール))。薄層クロマトグラフィー (メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール (50/1) (容量/容量)) : Rf=0.18 (モノスポット)。可視吸収スペクトル ($CHCl_3$, λ_{max} , 645, 587, 545, 512, 418nm)。 1H -核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS基準), δ (ppm) 8.8 (8H, s, pyrrole), 7.5~8.7 (16H, m, phenyl-H), 7.1 (4H, s, amide), 3.5~4.2 (36H, m, glycerol, -(C=O)OCH₂-, -OCH₂-), 2.6 (16H, t, -(C=O)CH₂-), 1.5~1.6 (16H, m, -OCH₂CH₂-, -(C=O)OCH₂CH₂-), 0.7~1.3 (260H, m, メチレン鎖 (-CH₂-, -CH₂CH₃), -0.3 (24H, s, -CH₃), -2.6 (2H, s, inner)。

【0037】実施例8

臭化水素酸3.3mlをアルゴン脱気し、電解鉄0.49g (8.8mmol) を加え70℃に加熱する。鉄が完全に溶解したことを確認した後、100℃に加熱し溶媒を蒸発乾固する。ここで得られた残固体を放冷し、そこへ実施例7で合成した5, 10, 15, 20-テトラキス [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-ヒドロキシ) フェニル] ポルフィリン110mg (0.03mmol) と2, 6-ルチジン0.10ml (0.88mmol)

1) を含む乾燥テトラヒドロフラン20mlを窒素置換を行った後10分かけて滴下した。これを2時間沸点還流した後、溶媒を減圧除去して得られた残固体をクロロホルムに溶解、水洗して有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水処理した。これを濾過した濾液を蒸発し、得られた残固体をシリカゲルカラム (クロロホルム/酢酸エチル (2/1) (容量/容量)) にて分画精製し、分画の目的物を集め真空乾固した。こうして5, 10, 15, 20-テトラキス [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-ヒドロキシプロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィナト鉄を収量110mg (収率97%) で得た。元素分析値 (重量%) : C72.3 (72.0), H10.2 (10.0), N3.26 (2.90) (但し、括弧内の値は、 $C_{232}H_{388}N_{80}O_{28}FeBr$ に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル (NaCl, cm^{-1}) : 1692 ($\nu C=O$ (アミド)), 1736 ($\nu C=O$ (エステル)), 3432 (νNH (アミド)), 3445 (νOH (アルコール))。薄層クロマトグラフィー (メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/酢酸エチル (2/1) (容量/容量)) : Rf=0.26 (モノスポット)。可視吸収スペクトル ($CHCl_3$, λ_{max} , 678, 651, 578, 508, 417nm)。

【0038】実施例9

(1) 実施例6 (1) において5, 10, 15, 20-テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-ヒドロキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィナト亜鉛の代わりに、5, 10, 15, 20-テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-ヒドロキシ) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィナト鉄を用いた以外は同様な手法に従い、リン酸トリエステル体を紫色固体として、収量124mg (収率90%) で得た。元素分析値 (重量%) : C62.6 (62.7), H8.41 (8.60), N3.22 (3.48) (但し、括弧内の値は、 $C_{252}H_{412}N_{12}O_{40}P_4FeBr_5$ に対する計算値を示す)。薄層クロマトグラフィー (メルクシリカゲルプレート、クロロホルム/メタノール (20/1) (容量/容量)) : Rf=0.46 (モノスポット)。

【0039】(2) 実施例6 (2) において亜鉛錯体の代わりに、鉄錯体を用いた以外は同様な手法に従い、5, 10, 15, 20-テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$ -o-(2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(トリメチルアンモニオエトキシ) ホスホナトキシカルボニル) プロパンオキシカルボニル) プロ

バノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィナト鉄を紫色固体として、収量58.5mg (収率68%) で得た。元素分析値 (重量%) : C67.0 (66.8), H9.60 (9.61), N3.82 (3.71) (但し、括弧内の値は、 $C_{25}H_{43}N_1O_4OP_4FeBr$ に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル ($NaCl$, cm^{-1}) : 1067 ($\nu P-O$), 1235 ($\nu P=O$), 1692 ($\nu C=O$ (アミド)), 1734 ($\nu C=O$ (エステル)), 3432 (νNH (アミド))。可視吸収スペクトル (ベンゼン/メタノール (1/1) (容量/容量), λ_{max} , 675, 631, 575, 500, 419nm)。

【0040】実施例10

実施例6において亜鉛錯体の代わりに、5, 10, 15, 20-テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha-o-(2, 2$ -ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-ハイドロキシ) プロパンオキシカルボニル) プロバノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリンを用いた以外は同様な手法に従い、5, 10, 15, 20-テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha-o-(2, 2$ -ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(トリメチルアンモニオエトキシ) ホスホナトキシカルボニル) プロパンオキシカルボニル) プロバノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリンを紫色固体として得た (収率62%)。元素分析値 (重量%) : C79.3 (79.2), H11.6 (11.4), N4.4 (4.4) (但し、括弧内の値は、 $C_{25}H_{43}N_1O_4OP_4$ に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル ($NaCl$, cm^{-1}) : 1067 ($\nu P-O$), 1235 ($\nu P=O$), 1692 ($\nu C=O$ (アミド)), 1734 ($\nu C=O$ (エステル)), 3432 (νNH (アミド))。可視吸収スペクトル (ベンゼン/メタノール (1/1) (容量/容量), λ_{max} , 644, 588, 545, 513, 419nm)。

【0041】実施例11

実施例7で合成した5, 10, 15, 20-テトラキス [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha-o-(2, 2$ -ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-ハイドロキシ) フェニル] ポルフィリンに2, 6-ルチジンを含む乾燥テトラヒドロフラン溶媒中で塩化コバルトと反応させ、コバルト錯体である5, 10, 15, 20-テトラキス [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha-o-(2, 2$ -ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-ハイドロキシ) フェニル] ポルフィナトコバルトを定量的に得た。さらに実施例6で、5, 10, 15, 20-テトラキス [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha-o-(2, 2$ -ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-ハイドロキシ) フェニル] ポルフィナト亜鉛の代わりにこのコバルト錯体を用いた以外は同様な手法に従い、5, 10, 15, 20-テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha-o-(2, 2$ -ジメチル-2

0-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(トリメチルアンモニオエトキシ) ホスホナトキシカルボニル) プロパンオキシカルボニル) プロバノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィナトコバルトを紫色固体として得た (収率65%)。元素分析値 (重量%) : C77.7 (78.1), H10.9 (11.2), N1.46 (1.45) (但し、括弧内の値は、 $C_{25}H_{43}N_1O_4OP_4Co$ に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル ($NaCl$, cm^{-1}) : 1067 ($\nu P-O$), 1235 ($\nu P=O$), 1692 ($\nu C=O$ (アミド)), 1734 ($\nu C=O$ (エステル)), 3432 (νNH (アミド))

【0042】実施例12

エイコサンジオイックアシッドを含む乾燥ベンゼン溶液に、小過剰の塩化チオニルを加え室温で2時間反応させた。ベンゼン、塩化チオニルを減圧除去して無色透明液体である酸クロライドを得た。そこへ実施例1(3)で合成した1-(2, 2, 2-トリクリロロエトキシカルボニルオキシ)-2-ステアリルオキシグリセロールと4-ジメチルアミノピリジンを含む乾燥テトラヒドロフラン溶液200mlを滴下し滴下終了後室温で14時間反応させた。反応溶媒を減圧除去して得た残渣をクロロホルムに溶解し、希塩酸、純水の順で洗浄した。こうして1-(2, 2, 2-トリクリロロエトキシカルボニルオキシ)-2-ステアリルオキシ-3-グリセロオキシカルボニルノナデカノイックアシッドを定量的に得た。元素分析値 (重量%) : C63.0 (62.6), H9.88 (9.67) (但し、括弧内の値は、 $C_{44}H_{81}O_8Cl_3$ に対する計算値を示す)。赤外吸収スペクトル ($NaCl$, cm^{-1}) : 1717 ($\nu C=O$ (カルボン酸)), 1746 ($\nu C=O$ (エステル)), 1761 ($\nu C=O$ (炭酸エステル))。

【0043】実施例13

実施例2で、1-(2, 2, 2-トリクリロロエトキシカルボニルオキシ)-2-ステアリルオキシ-3-グリセロオキシカルボニルプロバノイックアシッドの代わりに、1-(2, 2, 2-トリクリロロエトキシカルボニルオキシ)-2-ステアリルオキシ-3-グリセロオキシカルボニルノナデカノイックアシッドを用いた以外は同様な手法に従い、グリセロール骨格をポルフィリンに導入、続いて、実施例3, 4, 7, 8, 9と同様な手法に従い、5, 10, 15, 20-テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha-o-(2, 2$ -ジメチル-20-(19-(2-ステアリルオキシ-3-(トリメチルアンモニオエトキシ) ホスホナトキシカルボニル) プロパンオキシカルボニル) ノナデカノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィナト鉄を定量的に得た。元素分析値 (重量%) : C78.5 (78.2), H12.0 (11.6), N3.8 (3.5) (但し、括弧内の値は、 $C_{31}H_{58}O_8N_1O_4P_4FeBr$ に対する計算値

を示す。) 赤外吸収スペクトル (NaCl , cm^{-1}): 1067 ($\nu\text{P-O}$), 1244 ($\nu\text{P=O}$), 1692 ($\nu\text{C=O}$ (アミド)), 1732 ($\nu\text{C=O}$ (エステル)), 3428 (νNH (アミド))。

【0044】参考例1

実施例9で合成した5, 10, 15, 20-テトラ

[$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha\text{-o-o}$ (2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(トリメチルアンモニオエトキシ) ホスホナトキシカルボニル) プロパノキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィナト鉄 ($1\mu\text{mol}$)、1-ラウリルイミダゾール ($10\mu\text{mol}$) のメタノール溶液をロータリーエバポレーターでナスフラスコ内壁に薄膜乾固させた。そこへ $\text{pH} 7.4$ の 30mM リン酸緩衝水を例えば 20ml 加え、超音波攪拌 (例えば、 100W 、 10 分) を行う。その溶液を分光測定セルに移した後、窒素置換を行い、少量のアスコルビン酸水溶液を加え密閉した。こうして、鉄(II)-5, 10, 15, 20-テトラ [$\alpha, \alpha, \alpha, \alpha\text{-o-o}$ (2, 2-ジメチル-20-(3-(2-ステアリルオキシ-3-(トリメチルアンモニオエトキシ) ホスホナトキシカ*

*ルボニル) プロパンオキシカルボニル) プロパノイルオキシ) エイコサンアミド) フェニル] ポルフィリン-ビス(1-ラウリルイミダゾール) 錯体の分散水溶液を得た。この溶液の可視吸収スペクトルは $\lambda_{\text{max}} 561, 535, 429\text{nm}$ で、デオキシ型に相当する。透過型電子顕微鏡および準粘弾性光散乱測定による集合形態観察から、この集合体は平均粒径約 100nm の小胞体であった。

【0045】この溶液に酸素ガスを吹き込むと直ちにスペクトルが変化し、 $\lambda_{\text{max}} 542, 425\text{nm}$ のスペクトルが得られた。これは明らかに酸素化錯体となっていることを示す。この酸素化錯体溶液に窒素ガスを吹き込むことにより、可視吸収スペクトルは酸素化型スペクトルからデオキシ型スペクトルへ可逆的に変化し、酸素の吸脱着が可逆的に生起することを確認した。なお、酸素を吹き込み、次に窒素を吹き込む操作を繰り返し、酸素吸脱着を連続して行うことができた。

【0046】

【発明の効果】本発明に係るポルフィリン金属錯体は、水相系で自発的に組織化することにより小胞体様の分子集合体を形成する。さらに、このポルフィリン小胞体は優れた酸素吸脱着機能を発現できる。

フロントページの続き

(72)発明者 荒井 健次

東京都板橋区双葉町24-2